



Espacenet

Bibliographic data: EP 0809488 (A1)

SOLID ACTIVE AGENT PREPARATIONS

Publication date: 1997-12-03

Inventor(s): GRABOWSKI SVEN [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; ROSENBERG JOERG [DE]; SANNER AXEL [DE] *

Applicant(s): BASF AG [DE] *

Classification:

- international: **A61K9/20; A61K9/22;** (IPC1-7): A61K9/22
- European: A61K9/20H6F2; A61K9/20P

Application number: EP19960903958 19960201

Priority number (s): DE19951004832 19950214; WO1996EP00417 19960201

Also published as:

- EP 0809488 (B1)
- DE 19504832 (A1)
- ZA 9601137 (A)
- US 5939099 (A)
- TR 9700786 (T1)
- more

Cited documents: EP0544144 (A1) EP0398033 (A1) [View all](#)

Abstract not available for EP 0809488 (A1)

Abstract of corresponding document: DE 19504832 (A1)

Solid preparations obtainable by the melt extrusion of A) at least one active agent, B) a mixture of B1) 10 to 90 wt.% of a water-soluble, thermoplastic polymer and B2) 10 to 90 wt.% of a low-substituted hydroxypropyl cellulose and C) 0 to 50 wt.% in relation to the total quantity of the preparation of common pharmaceutical auxiliaries.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:
⑪ Publication number:
⑪ Numéro de publication:

0 809 488

Internationale Anmeldung veröffentlicht durch die
Weltorganisation für geistiges Eigentum unter der Nummer:

WO 96/25151 (art.158 des EPÜ).

International application published by the World
Intellectual Property Organisation under number:

WO 96/25151 (art.158 of the EPC).

Demande internationale publiée par l'Organisation
Mondiale de la Propriété sous le numéro:

WO 96/25151 (art.158 de la CBE).

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**(51) Internationale Patentklassifikation 6 :****A61K 9/22****A1****(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/25151****(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:**

22. August 1996 (22.08.96)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00417**(22) Internationales Anmeldedatum:** 1. Februar 1996 (01.02.96)**(30) Prioritätsdaten:**

195 04 832.6

14. Februar 1995 (14.02.95)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).**(72) Erfinder; und****(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):** GRABOWSKI, Sven [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 53, D-67061 Ludwigshafen (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorsche Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE).**(74) Gemeinsamer Vertreter:** BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).**(81) Bestimmungsstaaten:** AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**Veröffentlicht***Mit internationalem Recherchenbericht.**Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.***(54) Title: SOLID ACTIVE AGENT PREPARATIONS****(54) Bezeichnung: FESTE WIRKSTOFF-ZUBEREITUNGEN****(57) Abstract**

Solid preparations obtainable by the melt extrusion of A) at least one active agent, B) a mixture of B1) 10 to 90 wt.% of a water-soluble, thermoplastic polymer and B2) 10 to 90 wt.% of a low-substituted hydroxypropyl cellulose and C) 0 to 50 wt.% in relation to the total quantity of the preparation of common pharmaceutical auxiliaries.

(57) Zusammenfassung

Feste Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion von A) mindestens eines Wirkstoffes, B) einer Mischung aus B1) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen, thermoplastischen Polymers, und B2) 10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, und C) 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung, an üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Feste Wirkstoff-Zubereitungen

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste Zubereitungen, erhältlich durch gemeinsame Schmelzextrusion von

10

A) einem oder mehreren Wirkstoffen,

B) einer Mischung aus

15

B1) 10 bis 90 Gew.-% mindestens eines thermoplastisch verarbeitbaren, wasserlöslichen Polymers, und

B2) 10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten wasserunlöslichen Hydroxypropylcellulose, und

20

C) 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung, eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

25 Wirkstoffhaltige Zubereitungen, die durch Schmelzextrusion hergestellt werden, sind allgemein bekannt.

Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Schmelzen wasserlöslicher Polymeren, vorzugsweise von Copolymeren des Vinylpyrrolidons, ist 30 in der EP-A 240 904 und der EP-A 240 906 beschrieben.

Aus der JP-A 58-192817 und der JP-A 58-79915 ist die Schmelzextrusion von wirkstoffhaltigen Zubereitungen auf Basis von thermoplastischen Polymeren wie beispielsweise Hydroxypropyl- 35 cellulose als Bindemittel bekannt.

Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC), die durch partielle Veretherung der Cellulose mit Propylenoxid hergestellt wird, ist in Wasser unlöslich, quillt aber bei Kontakt mit Was- 40 ser. Aufgrund dieses Quellverhaltens wird L-HPC als Sprengmittel zur Zerfallsbeschleunigung von Tabletten eingesetzt. L-HPC kann auch als Bindemittel für Tabletten zur Erhöhung der Tablettenhärte eingesetzt werden.

45 Kawashima et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31, beschreiben, daß bei Einsatz von L-HPC in Granulaten für die Tablettierung zum einen stark von der Partikelgröße der L-HPC be-

2

einflußt werden, zum anderen das Wirkstofffreisetzungsprofil entscheidend durch die Preßkraft bei der Kompaktierung beeinflusst wird.

- 5 Im Gegensatz zu Hydroxypropylcellulosen mit höheren Substitutionsgraden zeigt die L-HPC jedoch keine thermoplastische Verarbeitbarkeit.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Wirkstoff-Zubereitungen zu finden, welche durch Polymer-Wirkstoff-Schmelzextrusion hergestellt werden können und eine gezielte Einstellung der Wirkstofffreisetzung erlauben.

Demgemäß wurden die eingangs definierten Zubereitungen, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel gefunden.

Als Komponente A) kommen solche Wirkstoffe in Betracht, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen bei der Schmelzextrusion nicht zersetzen.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

Acebutolol, Acetylcysteine, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodarone, Amitriptyline, Amlodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclometasone, Benserazide, Benzalkonium Hydroxid, Benzocaine, Benzoessäure, Betametasone, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspirone, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Cefotaxidine, Ceftriaxone, Cefuroxime Axetil, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Choline, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Clozapin, Codeine, Colestyramine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxyphene, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine, Diltiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotide, Fluconazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Furosemide, Gemfi-

3

brozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamide, Glipizide, Glycyrrhiza Glabra, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydro-
 5 morphon, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxine, Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa, Methylprednisolone,
 10 Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Misoprostol, Morphine, Multivitamine und Mineralien, Nystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinsäure, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothenensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin
 20 B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazosin, Prednisolone, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selagin, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinic
 25 Acid, Zidovudine.

Weiterhin kommen als Wirkstoffe auch Vitamine wie beispielsweise Vitamin C, β -Carotin und andere Carotinoide oder Pflanzenschutzmittel in Betracht.

35

Bevorzugt liegen die Wirkstoffe in Form sogenannter "fester Lösungen", d.h. molekulardispers in der Matrix verteilt, oder in Form einer festen Dispersion vor.

40 Die Menge der Wirkstoffkomponente A) in der Gesamtzubereitung kann je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann der Wirkstoffgehalt im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise von 0,5 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung, liegen. Die einzige Bedingung ist,
 45 daß die Zubereitung noch thermoplastisch verarbeitbar ist.

4

Als polymere Komponenten B) enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine Mischung aus

5 B1) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% eines wasserlöslichen, thermoplastischen Polymeren, und

B2) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% einer wasserunlöslichen niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose,

10 wobei sich die Mengenangaben auf die Summe der Mengen an B1) und B2) beziehen.

Als wasserlösliche Polymere B1) seien genannt:

15 - Alkylcellulosen wie Methylcellulose,

- Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- und Hydroxybutylcellulose,

20 - Hydroxyalkylalkylcellulosen wie Hydroxyethylmethyl- und Hydroxypropylmethylcellulose,

- Polyvinylpyrrolidon,

25 - Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat mit bis zu 50 Gew.-% Vinylacetat,

- Carboxyalkylcellulosen wie Carboxymethylcellulosen,

30 - Polysaccharide wie Alginsäure und deren Alkali- und Ammoniumsalze,

sowie Gemische solcher wasserlöslichen Polymeren.

35 Die Komponente B1) soll in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 150°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Polymeren soll demgemäß unter 180°C liegen.

40

"Wasserlöslich" bedeutet, daß sich in 100 g Wasser von 20°C mindestens 0,5 g, vorzugsweise mindestens 2 g des Polymeren lösen, gegebenenfalls auch kolloidal.

45 Bevorzugt wird als Polymerkomponente A) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4 verwendet.

5

Komponente B2) ist erfindungsgemäß eine niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,5 bis 2, bevorzugt 1,5 bis 1,8, die sogenannte low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) wie sie in der US-Pharmakopöe/NF 5 XVII und der japanischen Pharmakopöe JP XI beschrieben ist. Solche L-HPC ist wasserunlöslich, aber wasserquellbar und verhält sich nicht thermoplastisch.

Innerhalb der angegebenen Grenzen richtet sich die Menge an ein- 10 gesetzter Komponente B2) vorzugsweise danach, welche Wirkstoff-freisetzungsgeschwindigkeit gewünscht wird. Für den Fall schneller Freisetzung empfiehlt sich der Einsatz geringerer Mengen, beispielsweise 5 bis 30 Gew.-%. Für den Fall, daß eine verzögerte Wirkstofffreisetzung gewünscht ist, empfiehlt sich der Einsatz 15 von 30 bis 90 Gew.-% an B2).

Der Korngröße der eingesetzten L-HPC ist erfindungsgemäß nicht kritisch.

20 Als Komponenten C) können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe und Stabilisatoren in Mengen bis zu ca. 50 Gew.-% enthalten. Diese und die im folgenden angegebenen Mengen sind je- 25 weils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung (= 100 %).

Als Füllstoffe seien z.B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium und Titan sowie Lactose, Mannit, Sorbit, Xylit, Pentaerythrit und seine Derivate genannt, wobei die Menge an Füllstoff 30 bei ca. 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,2 bis 20 Gew.-% liegt.

Als Fließregulierungsmittel seien z.B. die Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren wie C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäure, Wachse wie Carnaubawachs sowie die Lecithine genannt, wobei die Menge bei ca. 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 35 5 Gew.-% liegt.

Als Weichmacher seien z.B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylen- 40 propylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylenglykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher bei ca. 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

6

Als Schmiermittel seien z.B. Stearate von Aluminium oder Calcium sowie Talkum und Silikone genannt, wobei ihre Menge bei ca. 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

- 5 Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall genannt, wobei ihre Menge vorzugsweise bei ca. 0,01 bis 0,05 Gew.-% liegt.
- 10 Um die erfindungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, kann die Wirkstoffkomponente entweder direkt in Form einer physikalischen Mischung mit den Polymeren B verschmolzen werden oder mit der bereits vorliegenden Polymerschmelze gemischt werden.
- 15 Im übrigen erfolgt die Vermischung der Komponente A) mit der Schmelze in an sich bekannter Weise in Extrudern, vorzugsweise in Ein- oder Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 50 und 200°C. Die Formgebung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze zu den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann beispielsweise durch Kalandrierung des Extrudates nach der in der EP-A 240 906 beschriebenen Methode sowie nach dem aus der DE-A 38 30 355 bekannten Verarbeitungsverfahren durch Zerkleinerung des Extrudates mit rotierenden Messern in volumengleiche - noch verformbare - Stücke mit erstarrter Oberfläche und anschließendes Verpressen zu Tabletten in den üblichen Tablettiermaschinen erfolgen.

Es ist möglich, die Hilfsstoffe in die Schmelze oder Lösung aus Wirkstoffen und Polymeren B zu mischen. Ferner können die Hilfsstoffe zusammen mit dem Wirkstoff in die Polymerschmelze eingearbeitet werden. Außerdem können Gemische aus Hilfsstoffen, dem Wirkstoff und den Polymeren B direkt verschmolzen werden. Im allgemeinen ist es üblich, eine physikalische Mischung aus Hilfsstoffen, Wirkstoffen und den Polymeren B gemeinsam zu verschmelzen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden als Arzneimittel verwendet und in Form von Tabletten, Pellets, Granulaten oder Kapseln eingesetzt. Vorzugsweise werden mit dem erfindungsgemäßen Zubereitungen Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung hergestellt.

Falls gewünscht, kann die feste pharmazeutische Form auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee) oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Für oral einzunehmende Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann es günstig sein,

7

wenn man die Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossenzellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger dort verweilt.

- 5 Die vorliegende Erfindung ermöglicht auf einfache Weise eine gezielte Einstellung des Wirkstofffreisetzungsprofils der erfindungsgemäßen festen Arzneiformen, vor allem bei der Herstellung von festen Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Überraschenderweise gelingt dies unabhängig von der
- 10 Partikelgröße der L-HPC und Verfahrensparametern bei der Formgebung.

Beispiele 1 bis 3

- 15 Die in der Tabelle angegebenen Mengen an Wirkstoff und den Polymeren B1) und B2) wurden gemischt, in einen Doppelschneckenextruder (ZSK 30, Firma Werner & Pfleiderer) eingebracht und über 5 Temperaturzonen extrudiert. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen ("Schüsse" 1-5) sind jeweils in der Tabelle I angegeben. Die über die Extruderdüsenleiste austretenden Schmelz-
- 20 stränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator pelletiert.

- Die Wirkstofffreisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode
- 25 (paddle-Methode nach USP XXI, US-Arzneibuch) gemessen. Diese in-vitro-Methode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen (z.B. Tabletten, Pellets etc.).

- Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von
- 30 6,8 mit 0,1 Gew.-% Natriumlaurylsulfat in einem 1 l-Gefäß mit Rundboden auf 37°C temperiert und 300 g Pellets der Korngröße 1,25 bis 1,60 mm hinzugegeben. Die Wirkstofffreisetzung der Pellets wurde bei einer paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden UV-spektroskopisch bestimmt.

- 35 Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle II aufgeführt.

40

45

Tabelle I

5	Bei- spiel	Nifedipin Gew.-%	Polymer B1) ¹⁾ Gew.-%	Polymer B2) ²⁾ Gew.-%	Temperatur Schüsse 1-5
	1	20	50	30	70,120,110, 100,100
	2	20	40	40	60,120, 120,110,120
10	3	20	30	50	60,120,120, 120,130

1) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4 (Klucel EF, Firma Hercules, USA)

15

2) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 1,5 bis 1,8 (LH 31, Firma Shin-Etsu Chemical Comp. Ltd., Japan)

20

Tabelle II

25	Beispiel	Freisetzung in % nach Stunden							
		1	2	3	4	5	6	7	8
	1	32	70	91	99	100	100	100	100
	2	31	60	77	89	96	100	100	100
	3	24	43	57	69	75	81	87	91

30

35

40

45

Patentansprüche

1. Feste Zubereitungen, erhältlich durch gemeinsame Schmelz-
5 extrusion von
- A) einem oder mehreren Wirkstoffen,
- B) einer Mischung aus
- 10 B1) 10 bis 90 Gew.-% mindestens eines thermoplastisch
verarbeitbaren, wasserlöslichen Polymers, und
- B2) 10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten wasser-
15 unlöslichen Hydroxypropylcellulose, und
- C) 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zuberei-
tung, eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe.
- 20 2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend als Komponente B2)
eine Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutions-
grad von 1,5 bis 1,8.
3. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend als Kompo-
25 nente B1) eine wasserlösliche Hydroxypropylcellulose.
4. Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen gemäß den Ansprü-
chen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoff-
komponente A) mit der polymeren Komponente B) und gegebenen-
30 falls die Hilfsstoffe C) zu einer Schmelze verarbeitet, die
Schmelze extrudiert und unter Formgebung weiterverarbeitet.
5. Verwendung der Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 als
Arzneimittel.
- 35 6. Feste Arzneiformen aus den Zubereitungen gemäß den Ansprüchen
1 bis 3.

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/00417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 June 1993 see the whole document ---	1-6
Y	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 42, no. 9, September 1994, TOKYO (JP), pages 1902-1908, XP000476614 M. MATSUMURA ET AL.: "COMPUTER OPTIMIZATION FOR THE FORMULATION OF CONTROLLED-RELEASE THEOPHYLLINE TABLET MADE OF MICRONIZED LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYLCELLULOSE AND METHYLCELLULOSE" see page 1902 - page 1903 --- -/--	1,2,4-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 1996

Date of mailing of the international search report

27.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 96/00417

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 398 033 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 November 1990 see page 2, line 1 - page 5, line 55 -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/00417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-544144	02-06-93	DE-A- 4138513	27-05-93
		AT-T- 123649	15-06-95
		CA-A- 2082573	24-05-93
		DE-D- 59202537	20-07-95
		ES-T- 2073229	01-08-95
		JP-A- 5194197	03-08-93

EP-A-398033	22-11-90	CA-A- 2014926	20-10-90
		DE-D- 69002865	30-09-93
		DE-T- 69002865	05-01-94
		JP-A- 3047124	28-02-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/00417

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESellschaft) 2.Juni 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 42, Nr. 9, September 1994, TOKYO (JP), Seiten 1902-1908, XP000476614 M. MATSUMURA ET AL.: "COMPUTER OPTIMIZATION FOR THE FORMULATION OF CONTROLLED-RELEASE THEOPHYLLINE TABLET MADE OF MICRONIZED LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYLCELLULOSE AND METHYLCELLULOSE" siehe Seite 1902 - Seite 1903 ---	1,2,4-6
Y	EP,A,0 398 033 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.November 1990 siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 55 -----	1-6

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17.Juni 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27.06.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCI/EP 96/00417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-544144	02-06-93	DE-A- 4138513	27-05-93
		AT-T- 123649	15-06-95
		CA-A- 2082573	24-05-93
		DE-D- 59202537	20-07-95
		ES-T- 2073229	01-08-95
		JP-A- 5194197	03-08-93

EP-A-398033	22-11-90	CA-A- 2014926	20-10-90
		DE-D- 69002865	30-09-93
		DE-T- 69002865	05-01-94
		JP-A- 3047124	28-02-91



US005939099A

United States Patent

Grabowski et al.

[11] **Patent Number:** **5,939,099**
[45] **Date of Patent:** **Aug. 17, 1999**

[54] **SOLID ACTIVE EXTRUSION COMPOUND PREPARATIONS CONTAINING LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYLCELLULOSE**

4,880,585 11/1989 Klimesch et al. .
5,194,197 3/1993 Munk et al. .

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

2014926 10/1990 Canada .
240 904 10/1987 European Pat. Off. .
240 906 10/1987 European Pat. Off. .
398 033 11/1990 European Pat. Off. .
544 144 6/1993 European Pat. Off. .

[75] Inventors: **Sven Grabowski**, Ludwigshafen; **Jörg Breitenbach**, Mnnheim; **Joerg Rosenberg**, Ellerstadt; **Axel Sanner**, Frankenthal, all of Germany

[73] Assignee: **BASF Aktiengesellschaft**, Ludwigshafen, Germany

[21] Appl. No.: **08/875,514**

[22] PCT Filed: **Feb. 1, 1996**

[86] PCT No.: **PCT/EP96/00417**

§ 371 Date: **Jul. 30, 1997**

§ 102(e) Date: **Jul. 30, 1997**

[87] PCT Pub. No.: **WO96/25151**

PCT Pub. Date: **Aug. 22, 1996**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Feb. 14, 1995 [DE] Germany 195 04 832

[51] **Int. Cl.⁶** **A61K 9/10**; A61K 47/38

[52] **U.S. Cl.** **424/488**; 514/781

[58] **Field of Search** 424/484, 488, 424/499, 468, 457; 264/464, 46.1

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,801,460 1/1989 Goertz et al. .

OTHER PUBLICATIONS
Chem. & Phar. Bul. vol. 42, No. 9, Matsumura et al., Computer Optimization for the Formulation of . . .
Chem. Pharm. Bull. 41(10) 1827-1831 (1993) Kawashima et al.
Chem. Abst. J5 8079-915.
Chem. Abst. J5 8192-817.

Primary Examiner—Edward J. Webman
Attorney, Agent, or Firm—Keil & Weinkauff

[57] **ABSTRACT**

Solid preparations are obtainable by melt extrusion of

A) at least one active compound,

B) a mixture of

B1) from 10 to 90% by weight of a water-soluble, thermoplastic polymer, and

B2) from 10 to 90% by weight of a low-substituted hydroxypropylcellulose, and

C) from 0 to 50% by weight, based on the total amount of the preparation, of customary pharmaceutical auxiliaries.

2 Claims, No Drawings

**SOLID ACTIVE EXTRUSION COMPOUND
PREPARATIONS CONTAINING LOW-
SUBSTITUTED
HYDROXYPROPYLCELLULOSE**

This application is a 371 of PCT/EP96/00417 filed Feb. 1, 1996.

The present invention relates to solid preparations, obtainable by joint melt extrusion of

A) one or more active compounds,

B) a mixture of

B1) from 10 to 90% by weight of at least one thermoplastically processable, water-soluble polymer, and

B2) from 10 to 90% by weight of a low-substituted water-insoluble hydroxypropylcellulose, and

C) from 0 to 50% by weight, based on the total amount of the preparation, of one or more pharmaceutical auxiliaries.

The invention furthermore relates to a process for producing such preparations, and to their use as drugs.

Active compound-containing preparations which are produced by melt extrusion are generally known.

The extrusion of active compound-containing melts of water-soluble polymers, preferably of copolymers of vinylpyrrolidone, is described in EP-A 240 904 and EP-A 240 906.

JP-A 58-192817 and JP-A 58-79915 disclose the melt extrusion of active compound-containing preparations based on thermoplastic polymers such as hydroxypropylcellulose as binders.

Low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC), which is prepared by partial etherification of cellulose with propylene oxide, is insoluble in water, but swells on contact with water. On account of this swelling behavior, L-HPC is employed as a disintegrant for accelerating the disintegration of the tablets. L-HPC can also be employed as a binder for tablets for increasing the tablet hardness.

Kawashima et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31, describe that the use of L-HPC in granules for tableting is strongly dependent, on the one hand, on the particle size of the L-HPC, and on the other hand the active compound release profile is crucially affected by the pressing force during compaction.

In contrast to hydroxypropylcellulose having higher degrees of substitution, L-HPC, however, shows no thermoplastic processability.

It is an object of the present invention to find active compound preparations which can be produced by polymer-active compound melt extrusion and allow a specific adjustment of the release of active compound.

We have found that this object is achieved by the preparations defined at the outset, a process for their production, and their use as drugs.

Active compounds suitable as component A) are those which do not decompose under the processing conditions during melt extrusion.

Suitable active compounds are, for example:

acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, aciclovir, alprazolam, albumin, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkonium hydroxide, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone,

caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefachlor, cefalexin, cefadroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime axetil, chloramphenicol, chlorhexidine, chlorpheniramine, chlorthalidone, choline, ciclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, clozapine, codeine, colestyramine, cromoglicic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpantenol, dextromethorphan, dextropropoxyphene, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, diltiazem, diphenhydramine, dipyrindamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dopamine, enalapril, ephedrine, epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavine mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, folinic acid, furosemide, gemfibrozil, gentamicin, Ginkgo biloba, glibenclamide, glipizide, Glycyrrhiza glabra, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methyldopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamins and minerals, nystatin, N-methylephedrine, naftidrofuril, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, phenobarbital, pentoxifylline, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone-iodine, pravastatin, prazosin, prednisolone, propafenone, propranolol, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, calcitonin, salicylic acid, selegiline, simvastatin, somatropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulphuride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, zidovudine.

Furthermore, suitable active compounds are also vitamins such as vitamin C, β -carotene and other carotenoids or crop protection agents.

The active compounds are preferably present in the form of solid solutions, i.e. distributed in the matrix in molecularly disperse form, or in the form of a solid dispersion.

The amount of the active compound component A) in the total preparation can be varied within wide limits depending on the activity and release rate. The active compound

content can thus be in the range from 0.1 to 90% by weight, preferably from 0.5 to 60% by weight, based on the total preparation. The only condition is that the preparation is still thermoplastically processable.

As polymeric components B), the preparations according to the invention contain a mixture of

B1) from 10 to 90% by weight, preferably from 20 to 80% by weight, of a water-soluble, thermoplastic polymer, and

B2) from 10 to 90% by weight, preferably from 20 to 80% by weight, of a water-insoluble low-substituted hydroxypropylcellulose, the quantitative data being based on the sum of the amounts of B1) and B2).

Water-soluble polymers B1) which may be mentioned are:

alkylcelluloses such as methylcellulose, hydroxyalkylcelluloses such as hydroxymethyl-, hydroxyethyl-, hydroxypropyl- and hydroxybutylcellulose, hydroxyalkylalkylcelluloses such as hydroxyethylmethyl- and hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl acetate containing up to 50% by weight of vinyl acetate, carboxyalkylcelluloses such as carboxymethylcelluloses, polysaccharides such as alginic acid and their alkali metal and ammonium salts, and mixtures of such water-soluble polymers.

The component B1) should soften or melt in the total mixture of all components in the range from 50 to 180° C., preferably from 60 to 150° C., so that the material is extrudable. The glass transition temperature of the polymers should accordingly be below 180° C.

Water-soluble means that at least 0.5 g, preferably at least 2 g, of the polymer dissolve in 100 g of water at 20° C., if appropriate even in colloidal form.

Preferably, the polymer component A) used is hydroxypropylcellulose having a degree of molar substitution of from 3.0 to 4.4.

According to the invention, component B2) is a low-substituted hydroxypropylcellulose having a degree of molar substitution of from 0.5 to 2, preferably from 1.5 to 1.8, the low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) as is described in the US Pharmacopeia/NF XVII and the Japanese Pharmacopeia JP XI. L-HPC of this type is water-insoluble, but swellable in water, and does not behave thermoplastically.

Within the limits indicated, the amount of component B2) employed preferably depends on what active compound release rate is desired. In the case of rapid release, the use of smaller amounts is recommended, for example from 5 to 30% by weight. In the case where a delayed release of active compound is desired, the use of from 30 to 90% by weight of B2) is recommended.

According to the invention, the particle size of the L-HPC employed is not critical.

As components C), the preparations according to the invention can contain the customary pharmaceutical auxiliaries such as fillers, lubricants, mold release agents, flow regulators, plasticizers, colorants and stabilizers in amounts of up to about 50% by weight. These and the amounts indicated in the following are in each case based on the total weight of the preparation (=100%).

Fillers which may be mentioned are, for example, the oxides of magnesium, aluminum, silicon and titanium and

also lactose, mannitol, sorbitol, xylitol, pentaerythritol and its derivatives, the amount of filler being from about 0.02 to 50, preferably 0.2 to 20, % by weight.

Flow regulators which may be mentioned are, for example, the mono-, di- and triglycerides of the long-chain fatty acids such as C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- and C₁₈-fatty acid, waxes such as carnauba wax and also the lecithins, the amount being from about 0.1 to 30, preferably 0.1 to 5, % by weight.

Plasticizers which may be mentioned are, for example, besides low molecular weight polyalkylene oxides such as polyethylene glycol, polypropylene glycol and polyethylene propylene glycol, also polyhydric alcohols such as propylene glycol, glycerol, pentaerythritol and sorbitol and also sodium diethylsulfosuccinate, the mono-, di- and triacetate of glycerol and polyethylene glycol stearic acid ester. In this case the amount of plasticizer is from about 0.5 to 15, preferably from 0.5 to 5, % by weight.

Lubricants which may be mentioned are, for example, stearates of aluminum or calcium and also talc and silicones, their amount being from about 0.1 to 5, preferably from 0.1 to 3, % by weight.

The stabilizers which may be mentioned are, for example, light stabilizers, antioxidants, radical scavengers and stabilizers against microbial attack, their amount preferably being from about 0.01 to 0.05% by weight.

In order to produce the preparations according to the invention, the active compound component can either be fused directly with the polymer B in the form of a physical mixture or mixed with the polymer melt already present.

Otherwise, the mixing of the component A) with the melt is carried out in a manner known per se in extruders, preferably in single- or double-screw extruders in a temperature range from 50 to 200° C. The shaping of the active compound-containing polymer melt to give the preparations according to the invention can be carried out, for example, by calendering of the extrudate according to the method described in EP-A 240 906 and also according to the processing method disclosed in DE-A 38 30 355 by comminution of the extrudate with rotating knives into pieces of equal volume, which are still deformable, having a solidified surface, and subsequent compression to give tablets in the customary tableting machines.

It is possible to mix the auxiliaries into the melt or solution of active compounds and polymers B. The auxiliaries can further be incorporated into the polymer melt together with the active compound. Additionally, mixtures of auxiliaries, the active compound and the polymers B can be directly fused. In general, it is customary to fuse a physical mixture of auxiliaries, active compounds and the polymers B jointly.

The preparations according to the invention are used as drugs and employed in the form of tablets, pellets, granules or capsules. Preferably, pharmaceutical forms having delayed release of active compound are produced using the preparations according to the invention.

If desired, the solid pharmaceutical form can also be provided with a customary coating to improve the appearance and/or the taste (coated tablet) or for the purpose of additional delay in the release of active compound. For tablets to be taken orally having a delayed release of active compound, it is favorable if the tablet is produced in closed-cell porous form according to one of the known techniques in order that it floats in the stomach and as a result resides there longer.

The present invention makes possible in a simple manner a specific adjustment of the active compound release profile of the solid pharmaceutical forms according to the

invention, especially in the production of solid pharmaceutical forms having a delayed release of active compound. Surprisingly, this takes place independently of the particle size of the L-HPC and process parameters during shaping.

EXAMPLES 1 to 3

The amounts of active compound and the polymers B1) and B2) indicated in the table were mixed, introduced into a double-screw extruder (ZSK 30, Werner & Pfleiderer) and extruded over 5 temperature zones. The temperatures of the individual temperature zones (batches 1–5) are in each case indicated in Table I. The melt extrudates emerging through the extruder nozzle lip were pelleted by air-cooled heat reduction using a knife roll granulator.

The release of active compound was measured by means of the paddle method according to USP XXI, US Pharmacopeia. This in vitro method is used for the determination of the rate of solution of active compound-containing shaped articles (e.g. tablets, pellets etc.).

To do this, 900 ml of a phosphate buffer having a pH of 6.8 were temperature-controlled at 37° C. with 0.1% by weight of sodium lauryl sulfate in a 1 l vessel having a round bottom and 300 g of pellets of particle size from 1.25 to 1.60 mm were added. The release of active compound from the pellets was determined by UV spectroscopy at a speed of rotation of the paddle of 100 rpm after 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 and 8 hours in each case.

The results of this test are shown in Table II.

TABLE I

Example	Nifedipine % by wt.	Polymer B1) ¹⁾ % by wt.	Polymer B2) ²⁾ % by wt.	Temperature batches 1–5
1	20	50	30	70, 120, 110, 100, 100
2	20	40	40	60, 120, 120, 110, 120

TABLE I-continued

Example	Nifedipine % by wt.	Polymer B1) ¹⁾ % by wt.	Polymer B2) ²⁾ % by wt.	Temperature batches 1–5
3	20	30	50	60, 120, 120, 120, 130

¹⁾Hydroxypropylcellulose having a degree of molar substitution of from 3.0 to 4.4 (Klucel EF, Hercules, USA)

²⁾Hydroxypropylcellulose having a degree of molar substitution

TABLE II

Example	Release in % after hours							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	32	70	91	99	100	100	100	100
2	31	60	77	89	96	100	100	100
3	24	43	57	69	75	81	87	91

We claim:

1. A solid pharmaceutical composition obtained by joint melt extrusion of

A) one or more active compounds, and

B) a mixture of

B1) from 10 to 90% by weight of a water-soluble hydroxypropylcellulose, and

B2) from 10 to 90% by weight of a low-substituted water-insoluble hydroxypropylcellulose, and

C) from 0 to 50% by weight, based on the total amount of the preparation of one or more pharmaceutical auxiliaries.

2. A process for producing the composition defined in claim 1, which process comprises processing the active compound component A) with the polymeric component B) and the auxiliaries C) to give a melt, extruding the melt and shaping the extruded melt.

* * * * *